

Legemiddelgjennomgang ved innleggelse på en hematologisk/onkologisk sengepost

Erik F.G. de Beer



Erfaringsbasert master i klinisk farmasi

Farmasøytisk Institutt
Det matematisk-naturvitenskapelige fakultet

UNIVERSITETET I OSLO

februar 2013

Legemiddelgjennomgang ved innleggelse på en hematologisk/onkologisk sengepost

Erik F.G. de Beer



Veiledere:

Stein Bergan, Ph.D., cand. pharm., Professor II, Farmasøytisk
Institutt, UiO

Peter A. Meyer, Seksjonsansvarlig overlege, Avdeling for Blod-
og Kreftsykdommer, Stavanger Universitetssjukehus

© Erik F.G. de Beer

2013

Legemiddelgjennomgang ved innleggelse på en hematologisk/onkologisk sengepost

Erik F.G. de Beer

<http://www.duo.uio.no/>

Trykk: Reprosentralen, Universitetet i Oslo

Sammendrag

Hensikt: Hensikten var å kartlegge forekomsten av legemiddelrelaterte problemer blant hemato-onkologiske pasienter, samt å se på hvorvidt en farmasøyt kan foreslå tiltak og i hvilken grad de tas til følge av behandlende helsepersonell. Resultatene kan anvendes til kvalitetssikring av legemiddelbehandling for denne pasientgruppen.

Metode: Aktuelle moduler av IMM-modellen ble brukt. De inkluderte pasientenes legemiddellister ble samstemt ved hjelp av kilder og pasientintervju, etterfulgt av en legemiddelgjennomgang ved hjelp av journal. Identifiserte LRP ble dokumentert og et forslag til tiltak ble diskutert med behandlende helsepersonell. Utfallet av foreslåtte tiltak ble dokumentert.

Resultat: Det ble identifisert 53 LRP blant 28 pasienter. Det ble identifisert 1,9 LRP per pasient. Behandlende helsepersonell var enig i 72% av tilfellene og 49% av alle forslag ble tatt til følge uten endringer. I 23% av tilfellene ble et tilpasset forslag tatt til følge eller var tiltaket uavklart. Det ble identifisert et større antall LRP per person hos pasienter med maligne sykdommer enn hos pasienter uten kreftdiagnose.

Konklusjon: Forekomsten av LRP er hyppig blant hemato-onkologiske pasienter. IMM-modellen egner seg som verktøy for å kunne avdekke disse i hemato-onkologisk sammenheng, men prosessen er tids- og ressurskrevende. Legemiddelbehandlingen i hemato-onkologi gir ofte bivirkninger, noe som kan vanskeliggjøre identifisering av potensielle LRP, samt å få aksept for dem i sammenheng med toksisiteten som uansett oppstår av behandlingen. En klinisk farmasøyt kan på en hemato-onkologisk avdeling bidra til forebygging og identifisering av LRP, samt kvalitetssikring av legemiddelbehandling, men det er ønskelig med spesialiseringsmuligheter i fagfeltet. Videre bør forskning inngå som del av oppgavene i en slik stilling, siden det er relativt lite kjent om forekomst av LRP ved bruk av cytostatika.

Forord

Med denne masteroppgaven avslutter jeg en spennende og utfordrende periode. Jeg vil gjerne takke noen personer i denne sammenhengen:

- Stein Bergan, for raske og konstruktive tilbakemeldinger, samt interessante diskusjoner.
- Peter Meyer, for god intern veiledning og tilrettelegging.
- Legene og sykepleierne på post 2K, for et lærerikt samarbeid.
- Mine kolleger på apoteket for alle faglige diskusjoner, og spesielt Andreas Christensen for kommentarer og innspill.
- Og ikke minst Kjersti, for korrekturlesing av oppgaven og grenseløs støtte gjennom hele studieperioden.

Erik de Beer

Stavanger, 15. januar 2013

Innholdsfortegnelse

Sammendrag	5
Forord	7
Innholdsfortegnelse	8
1 Introduksjon	10
1.1 Legemiddelrelaterte problemer.....	10
1.1.1 Informasjonsutveksling	10
1.1.2 Pasientrelaterte faktorer.....	11
1.1.3 Medikamentrelaterte faktorer	11
1.2 LRP i onkologi og hematologi.....	11
1.2.1 Cytostatika.....	12
1.2.2 Medikamentell støttebehandling og behandling for komorbiditet	13
1.2.3 Reseptfrie legemidler og kosttilskudd.....	13
1.2.4 Hemato-onkologisk behandling utenfor sykehuset	14
1.3 IMM-modellen.....	15
1.3.1 Legemiddelsamstemming.....	15
1.3.2 Legemiddelgjennomgang	16
1.3.3 Legemiddelsamtale.....	17
1.4 Klinisk og onkologisk farmasi.....	17
1.5 Hensikt.....	18
2 Metode.....	19
2.1 Forberedelse og pasientinkludasjon	19
2.2 Gjennomføring.....	20
2.2.1 Legemiddelsamstemming.....	21
2.2.2 Legemiddelgjennomgang	23
2.3 Målvariabler.....	27
3 Resultater.....	29
3.1 Pasientinkludasjon.....	29
3.2 LRP ved legemiddelgjennomgang.....	30
3.3 Utfall av farmasøytisk intervensjon.....	35
3.4 Farmasøytiske spørsmål fra helsepersonell	36
4 Diskusjon.....	37

4.1	Legemiddelsamstemming	37
4.2	Legemiddelintervju.....	38
4.3	Legemiddelgjennomgang	39
4.4	Svakheter i studien.....	41
5	Konklusjon	43
	Litteraturliste	44
	Vedlegg	48

1 Introduksjon

1.1 Legemiddelrelaterte problemer

Legemiddelrelaterte problemer (LRP) forekommer hyppig i helsevesenet, og rammer pasienter både i primær- og sekundærhelsetjenesten (1). Det har blitt beregnet at 4% av alle sykehussenger (målt i dager) i Storbritannia holdes opptatt av pasienter som ble innlagt på grunn av et LRP (2). I en undersøkelse på nederlandske sykehus kom man fram til at 5,6% av alle uplanlagte sykehusinnleggelser var legemiddelrelaterte, og at omtrent halvparten kunne vært unngått (3). I en norsk studie fant man at nesten 2 % av innlagte pasienter på norske sykehus hadde en legemiddelrelatert skade (4). Årsaker til disse LRP kan fordeles i manglende informasjonsutveksling, pasientrelaterte og behandlingsrelaterte årsaker.

1.1.1 Informasjonsutveksling

Når det gjelder informasjonsutveksling er skifte av omsorgsnivå et spesielt sårbart område. Det er et viktig element i legemiddelsikkerheten å ha en fullstendig og korrekt legemiddeloversikt ved innleggelse på sykehus. For det første kan den avsløre årsaker til pasientens sykdomstilstand, for eksempel ved bivirkninger eller manglende etterlevelse. Videre kan ufullstendigheter i legemiddellisten føre til avbrytning av eller feil i legemiddelbehandlingen under og etter sykehusoppholdet. Dessuten kan de fleste feil i legemiddellisten ikke avdekkes av elektroniske rekvireringssystemer (5). Frem til nylig har lovverket rundt håndtering av helseopplysninger i norsk helsevesen tatt utgangspunkt i at hver enkelt organisasjon som yter helsehjelp har et eget helseregister (6). Dette standpunktet har ført til at informasjonsutveksling av pasientopplysninger til et sykehus er basert på dokumenter eller utskrifter som kommer fra et eksternt register (fastlegen, sykehjem osv.) og som må overføres manuelt til sykehusets journalsystem.

Omtrent 27% av alle rekvireringsfeil under sykehusoppholdet kan skyldes mangelfulle legemiddellister (5). I en måling på Stavanger Universitetssjukehus våren 2012 kom man fram til at 35% av pasientene ikke kunne legge fram en liste av sine legemidler ved innleggelse. Dessuten kunne man i kun 20% av innleggelsene bruke legemiddelopplysninger fra pasientenes fastlege (7).

1.1.2 Pasientrelaterte faktorer

Det er også pasientrelaterte faktorer som øker risikoen for LRP. Høy alder, komorbiditet, nedsatt kognisjon, en livssituasjon hvor man er avhengig av andre, nedsatt nyrefunksjon og mangelfull etterlevelse har kommet fram som risikofaktorer i flere undersøkelser (1, 3). I noen undersøkelser kommer kvinnelig kjønn eller bruk av flere legemidler ("polyfarmasi") fram som risikofaktorer (1). I andre undersøkelser fant man ikke forskjeller mellom kjønn (3) og man avkreftet at det oppstår flere LRP ved et større antall legemidler per pasient (8).

1.1.3 Medikamentrelaterte faktorer

Bestemte legemidler eller legemiddelbehandlinger kan føre til økt forekomst av LRP. Noen legemiddelbehandlinger og situasjoner er relativt ofte årsak til legemiddelrelaterte sykehusinnleggelser. Det gjelder bruk av NSAIDs uten magesyrehemmer hos pasienter som har risiko for gastrointestinal blødning, langvarig benzodiazepinbruk, bruk av kombinasjoner av psykotrope legemidler, elektrolytt- og glukoseforstyrrelser ved bruk av diuretika eller diabeteslegemidler, og manglende monitorering av glukose ved bruk av kortikosteroider (3). Det har blitt utviklet sjekklister og databaser av uhensiktsmessige legemiddelkombinasjoner eller kontraindiserte legemidler, med utgangspunkt i legemidler (9, 10) eller med utgangspunkt i bestemte pasient- eller aldersgrupper (11, 12).

1.2 LRP i onkologi og hematologi

En betydelig andel pasienter som er innlagt på en hematologisk sengepost har en kreftdiagnose. Kreftpasienter er spesielt utsatt for LRP siden de ofte bruker mange legemidler, for å få behandlet grunnsykdommen, mot behandlingsindusert toksisitet og kreftrelaterte syndromer og for behandling av komorbiditet. I tillegg kan deres farmakokinetiske parametre være forstyrret. Absorpsjonen kan bli utilregnelig av mukositt, distribusjonen kan være endret på grunn av ødemer og underernæring og eliminering kan være forsinket på grunn av organsvikt (13).

I tillegg er det en gruppe pasienter som er innlagt for dyp venøs trombose (DVT) eller lungemboli. Warfarin er et antikoagulant som anvendes som sekundærprofylakse ved disse indikasjoner. Legemidlet har et smalt terapeutisk vindu og bør doseres etter INR. Effekten kan påvirkes av mat og andre legemidler samt pasientens allmenntilstand (14). I en

nederlandsk studie, som beskriver forekomst av legemiddelrelaterte sykehusinnleggelser, dokumenterte man at 6,3% av disse innleggelsene ble utløst av antikoagulerende legemidler, og i 10,5% av tilfellene av antikoagulerende legemidler i kombinasjon med andre legemidler som påvirker hemostasen (3).

1.2.1 Cytostatika

Cytostatika er blant de mest toksiske legemidler og har en lav terapeutisk indeks. Små økninger i deres blodverdier kan resultere i alvorlig toksisitet. Legemidlenes bivirkningsprofiler kan dermed skjule (muligens mindre alvorlige) klinisk relevante LRP, blant annet effekten av interaksjoner. Informasjonen om interaksjoner blant cytostatika er i stor grad basert på dyreforsøk og *in vitro* studier, derved mangler ofte en bekreftelse av klinisk relevans (13, 15). Også i de siste årene er det markedsført cytostatika som ikke har blitt undersøkt for *in vivo* interaksjonspotensiale. Et eksempel på det er cabazitaxel (Jevtana[®]), hvor preparatomtalen viser til interaksjonsproblematikk som kun er basert på *in vitro* studier (16).

Det er vanskelig å vise om interaksjonsproblematikk har stor betydning i den totale toksisiteten av en behandling som involverer cytostatika. Ofte administrerer man flere cytostatika samtidig som del av et regime, som kan vanskeliggjøre identifisering av effekten til de enkelte legemidlene. I tillegg er det en høyere aksept for systemisk toksisitet enn ved andre legemiddelbehandlinger, slik at man kan overse legemiddelrelaterte problemer blant enkeltpasienter (17). Det er lite kjent om prevalens av interaksjoner eller andre legemiddelrelaterte problemer i onkologien. I en retrospektiv studie blant 278 polikliniske pasienter ble det blant 60% av pasientene identifisert minst én interaksjon mellom cytostatika eller kreftrelatert komedikasjon og de øvrige legemidlene en pasient brukte. I 30% av tilfellene ble interaksjonen kategorisert som alvorlig. Ved 40% av alle interaksjonene var det cytostatika involvert og ved 60% av alle interaksjonene var det legemidler som ble brukt som understøttende medisiner til cytostatikabehandlingen (kvalmestillende, smertestillende m.fl.). I 10% av tilfellene var det involvert reseptfrie legemidler. Det ble anbefalt å kontrollere pasientenes legemiddelbruk rutinemessig før oppstart av cytostatika. Studien identifiserte imidlertid ikke i hvilke tilfeller disse interaksjonene hadde klinisk signifikans (18). I et farmasøytstyrt prosjekt på en onkologisk sengepost i Sverige ble det i gjennomsnitt avdekket to legemiddelrelaterte problemer per pasient. Nesten 60% av farmasøytens

anbefalinger ble tatt til følge. Interaksjoner utgjorde 10% av de dokumenterte legemiddelrelaterte problemene (19). Likevel er det vanskelig å måle det kliniske utfallet av interaksjoner i onkologien og det er en mulighet for at det finnes uoppdagete interaksjoner ved bruk av cytostatika.

Også andre legemiddelrelaterte problemer forekommer hyppig ved bruk av cytostatika. På grunn av langvarige effekter i etterkant av cytostatikabehandlingen, kan det være vanskelig å finne en sammenheng mellom denne terapien og legemiddelrelaterte problemer som oppstår på et senere tidspunkt, særlig hvis det utløsende legemidlet ikke er ført på kurven lenger. Noen cytostatika kan for eksempel utløse langvarig organsvikt. Mange pasienter som behandles med cisplatin utvikler nedsatt nyrefunksjon som kan vedvare i flere måneder etter fullført behandling (20). Den vises ikke alltid i en økning av kreatininverdier og kan derfor overses hvis man anvender beregnet kreatininclearance for monitorering av renal toksisitet. Man anbefaler derfor å bruke målt GFR, for eksempel med krom-EDTA-metodikk (21). Hvis det startes med gentamicin i de første ukene etter cisplatin må man regne med forsinket utskillelse (22). Det er uvisst til hvilken grad og for hvor lang tid man bør vise aktsomhet ved bruk av andre nyretoksiske legemidler etter avsluttet cisplatinkur.

1.2.2 Medikamentell støttebehandling og behandling for komorbiditet

Ved siden av selve hovedbehandlingen får pasientene ofte i tillegg medikamenter for å lindre bivirkninger eller symptomer, blant annet antiemetika og analgetika. Dessuten kan pasientene samtidig behandles medikamentelt for andre sykdommer eller symptomer. Disse medikamentene kan i sin tur bidra til LRP, både seg imellom og med behandlingen som ble initiert under innleggelse (18).

1.2.3 Reseptfrie legemidler og kosttilskudd

Det er anslått at 26,5% av europeiske pasienter med hemato-onkologisk diagnose bruker en form for komplementær eller alternativ medisiner. En stor andel pasienter informerer ikke legen om bruk av slike preparater. Preparater som grønn te og misteltein har muligens en cytostatisk effekt, men spørsmål rundt effektivitet, optimal dose og ikke minst påvirkning av konvensjonell behandling er fortsatt ikke avklart (23). Effekten av bortezomib blir hemmet av komponenten epikallokatekingallat (EGCG) i grønn te (24), men det er uvisst hvor mye grønn

te man må drikke for å oppnå en klinisk relevant hemming (25). Også andre flavonoider er mistenkt for å kunne hemme effekten av bortezomib, blant annet quercetin (26) som finnes i solbær og blåbær (27). Preparatet Medox[®] er laget av skallene til disse bærene og markedsføres til kreftpasienter (28) ved at det hevdes at det har synergistiske effekter ved bruk under cytostatikabehandling, samt at det reduserer bivirkninger (29). Man kan imidlertid ikke utelukke at cellegiftens bivirkningsprofil kan bli mildere på grunn av hemming av den kliniske effekten, og at det i sin tur kan føre til behandlingssvikt (24).

Antikoagulerende behandling ved dyp venøs tromboembolisme kan føre til interaksjoner med forskjellige reseptfrie legemidler, urtepreparater eller kosttilskudd (15). Warfarinbrukere som samtidig bruker NSAIDs (som kan kjøpes uten resept) har en økt risiko for gastrointestinale blødninger sammenlignet med warfarinbrukere som ikke tar NSAIDs. Det anslås at 1-2% av alle potensielt unngåelige medikamentrelaterte sykehusinnleggelser skyldes akkurat denne kombinasjonen (9).

1.2.4 Hemato-onkologisk behandling utenfor sykehuset

De siste årene foregår stadig mer av cytostatikabehandlingene poliklinisk eller i hjemmesituasjonen. Dette er delvis mulig på grunn av økt tilgjengelighet av cytostatika som kan administreres peroralt. En større del av behandlingen kommer til å foregå i primærhelsetjenesten, som derved blir stadig mer involvert i legemiddelbehandlinger som før kun var sykehusets ansvar. I fremtiden kommer det til å være økt behov for kompetanse i onkologi i primærhelsetjenesten (30). Ved hjemmebehandling øker også faren for feilmedisinering. Det mest kjente eksemplet er metotreksat, et cytostatikum som også har indikasjon for behandling av ikke-maligne sykdommer. For de fleste indikasjoner skal metotreksat brukes kun på en fast dag i uken. Det har blitt sendt ut ulike varsler om dødsfall og sykehusinnleggelser som var grunnet feildosering av pasienten selv eller av pårørende eller helsepersonell (31). Et annet eksempel er en hendelse med melfalan, et cytostatikum som brukes 5 dager i strekk, etterfulgt av noen ukers behandlingspause. En pasient brukte imidlertid en hel resept med 7 reiteringer uten behandlingspause og måtte legges inn på sykehuset med pancytopeni. Legen hadde ikke skrevet behandlingspausen på resepten og farmasøyten la ikke merke til at pasienten kom for raskt tilbake til apoteket for å hente ut nye mengder (32). Slike hendelser viser at komplekse regimer, som er hyppig ved dosering av cytostatika, kan være en kilde for feilmedisinering i seg selv.

1.3 IMM-modellen

I Nord-Irland har man utviklet en modell som brukes til forbedring av legemiddelbehandling under og etter innleggelse på sykehus, såkalt Integrated Medicines Management. Modellen inneholder en legemiddelsamstemming ved innleggelse, legemiddelgjennomgang og veiledning under opphold og en oversiktlig legemiddelliste ved utskriving. Tilpassing av IMM-modellen førte til kortere sykehusopphold, mindre reinnleggelser og lengre tid til reinnleggelse (33). Dessuten ble selve legemiddelbehandlingen av en bedre kvalitet ved utskriving (34). Systematikken har i de siste årene blitt tatt i bruk på andre nordirske sykehus og her ser man de samme resultatene (35).

I Sverige ble det utviklet en lignende modell (LIMM; Lund IMM) og den har gitt et lavere antall legemiddelfeil ved skifte av omsorgsnivå (36). I en eldre populasjon kunne man vise at tilpassing av LIMM-modellen førte til reduserte legemiddelrelaterte sykehusbesøk og et lavere antall uhensiktsmessige legemidler i en 3 måneders oppfølgingsperiode (37, 38). Man kunne imidlertid ikke påvise effekt av en legemiddelsamstemming og gjennomgang, gjennomført på akuttmottaket, på reinnleggelser eller mortalitet etter en 6 måneders oppfølgingsperiode (39).

Ut fra den svenske LIMM-modellen utviklet Helse Midt-Norge en norsk versjon som skal tas i bruk av alle norske offentlige sykehusapotek.

1.3.1 Legemiddelsamstemming

Legemiddelsamstemming er en metode hvor man identifiserer og retter opp avvik i legemiddellister ved innleggelse, utskrivning eller flytting til en annen avdeling. Herved sammenligner man pasientens legemiddelkurve med andre kilder, som kan være et legemiddelkort som pasienten har med seg, epikrise fra fastlegen, utskrift fra sykehjem, tidligere sykehusepikriser osv. Dessuten kan pasienten intervjues for å hente inn opplysninger om indikasjon, bruk og etterlevelse av de oppførte legemidlene, samt om pasienten bruker reseptfrie legemidler, urtepreparater eller kosttilskudd i tillegg. Avvikene man identifiserer i en legemiddelsamstemming kan kategoriseres i fire grupper: legemidler som pasienten bruker men som ikke er oppført, legemidler som er oppført men som pasienten ikke bruker, ikke korrekt doseringsfrekvens og ikke korrekt dosering (5, 33, 37).

En riktig legemiddelliste kan avsløre legemiddelrelaterte problemer (LRP) som kan ha vært (del)årsak til innleggelsen og som kan ha oppstått ved feil legemiddelbehandling i primærhelsetjenesten eller ved involvering av sykehuset, enten poliklinisk eller ved en tidligere innleggelse. I IMM-modellen er metodikken for å komme til en riktig legemiddelliste et viktig delområde som er nødvendig å utføre ved innleggelse for å sikre et godt legemiddelforløp under sykehusoppholdet (33, 37, 39).

Som tidligere nevnt er det norske helsesystemet spesielt utsatt for avvik på dette feltet på grunn av at hver organisasjon som yter helsehjelp inntil nylig hadde sin egen pasientjournal som ikke var koblet til andre systemer (6). I Storbritannia og Nederland innhenter man legemiddellister som blir ajourholdt av private apotek i primærhelsetjenesten, et system som har vist pålitelighet (40). Ved ekspedering av legemidler er nederlandske farmasøyter juridisk forpliktet til å ha en fullstendig legemiddeloversikt tilgjengelig for å kunne utføre kontroll av dosering, interaksjoner og kontraindikasjoner (41). Disse oversiktene er regionalt elektronisk tilgjengelig for apotek, fastlege, legevakt og sykehus, og kan dermed anvendes til legemiddelsamstemming ved innleggelse (42). Viktige feilkilder som gjenstår og ikke oppdages ut fra slike oversikter er bruk av reseptfrie legemidler og feilbruk av legemidler (43). Bruk av reseptfrie legemidler kan dokumenteres effektivt ved å la pasienten fylle ut et skjema ved innleggelse (44).

I Helse Vest sin gjeldende retningslinje for opptak av legemiddelanamnese ligger det en fremgangsmåte for legemiddelsamstemming, samt en anbefaling av at anamnesen vurderes og verifiseres av en annen person med legemiddelkompetanse, som kan være en lege eller en farmasøyt (45). I dagens praksis på Stavanger Universitetssjukehus er farmasøyter ikke involverte i slikt arbeid, selv om ulike internasjonale og norske studier har vist at farmasøyter har kompetanse som kan gjøre dem egnet til å utføre slike samstemminger og at det har blitt vanlig praksis i mange sykehus (46).

1.3.2 Legemiddelgjennomgang

En legemiddelgjennomgang er en systematisk fremgangsmåte for å kvalitetssikre den enkelte pasients legemiddelbruk for å ivareta effekt og sikkerhet. Legemiddelgjennomganger skal baseres på en samstemt legemiddelliste fra aktuelle behandlingsnivå, samt relevante kliniske opplysninger (4). Ved å utføre en legemiddelgjennomgang kartlegger man legemiddelrelaterte problemer. Disse kan kategoriseres slik at man har en systematisk prosess. Det er norsk

konsensus rundt fremgangsmåten, som omfatter seks hovedkategorier, nemlig legemiddelvalg, dosering, bivirkning, interaksjon, avvikende legemiddelbruk og annet (47). Det er ønskelig å ha tilgang til nødvendige helseopplysninger, som blodprøvesvar og tidligere epikriser. Utfallet av legemiddelgjennomgangen bør dokumenteres i journalen og tiltak må foreslås i et tverrfaglig team (4).

Helse Stavanger har utarbeidet en lokal retningslinje for opptak av legemiddelanamnese og framgangsmåten beskriver en legemiddelsamstemming (45). Legemiddelgjennomgang ved innleggelse er så langt ikke del av rutinen, og ved hjelp av kun en legemiddelsamstemming avdekker man bare en del av alle potensielle LRP.

1.3.3 Legemiddelsamtale

I både IMM-modellen og UiO sin erfaringsbaserte master i klinisk farmasi legger man vekt på legemiddelintervjuet som virkemiddel for å kunne avdekke LRP (33). En slik samtale kan avholdes i forbindelse med en legemiddelsamstemming (33, 39, 40), en legemiddelgjennomgang (4) eller ut fra pasientens eget initiativ (48). I ulike studier har man vist at man avdekker mer LRP hvis man utfører en legemiddelgjennomgang med legemiddelsamtale enn hvis man utfører en gjennomgang uten samtale. Blant pasienter som hadde fått intervju fant man relativt flere LRP i kategoriene ”behov for tillegg av legemiddel”, ”mangelfull føring/uklar dokumentasjon av kurve”, ”avvikende legemiddelbruk av pasient” og ”behov for opplæring”. I førstnevnte kategori dokumenterte man både reseptbelagte og reseptfrie legemidler som var i bruk, men som pasienten ikke ga opplysninger om ved innleggelse, og nyoppståtte behov for tillegg (40, 49). Altså, ved hjelp av et legemiddelintervju avdekker man først og fremst manglende informasjon i legemiddellister og problemer som oppstår på grunn av manglende etterlevelse.

1.4 Klinisk og onkologisk farmasi

Onkologisk farmasi er en formalisert spesialitet i noen land, blant annet Storbritannia, USA og Canada. I disse landene har man definert farmasøytiske retningslinjer og en opplæringsplan. I Storbritannia er onkologiske farmasøyter organisert i The British Oncology Pharmacy Association som har satt sammen et akkrediteringsprogram. Tydeligvis er det et behov for spesialisering i land hvor det er vanlig praksis å ha farmasøyter som jobber i

onkologien. I Norge har man en erfaringsbasert master i klinisk farmasi. Onkologi og hematologi er ikke en separat del av pensum.

1.5 Hensikt

Tidligere undersøkelser har vist

- at forekomsten av legemiddelrelaterte problemer er hyppig både i primær- og i sekundærhelsetjenesten.
- at forekomst av legemiddelrelaterte problemer blant hemato-onkologiske pasienter er hyppig.
- at en legemiddelgjennomgang med legemiddelsamtale avdekker mer legemiddelrelaterte problemer enn en gjennomgang uten samtale.
- at en farmasøyt har egnet kompetanse for å kunne avdekke legemiddelrelaterte problemer i et tverrfaglig team.

Dette er bakgrunnen for utformingen av dette prosjektet. Hensikten er å kartlegge forekomst av legemiddelrelaterte problemer blant hemato-onkologiske pasienter, samt å studere hvorvidt en farmasøyt kan foreslå tiltak og i hvilken grad de tas til følge av behandlende helsepersonell. Resultatene kan anvendes til forbedring av legemiddelsikkerheten for denne pasientgruppen.

2 Metode

2.1 Forberedelse og pasientinkludering

Prosjektet ble gjennomført på Stavanger Universitetssjukehus ved Avdeling for Blod- og Kreftsykdommer på post 2K. På denne sengeposten behandles pasienter med hematologiske og onkologiske indikasjoner. Innsamlingsperioden var åtte uker høsten 2012. Perioden var begrenset etter tidsrammen for masteroppgaven, som var ett semester, og tid som kunne frigjøres av apoteket for datainnsamlingen.

Før skriving av protokollen ble det innhentet tillatelse av divisjonsdirektør og avdelingsoverlege for å kunne gjennomføre prosjektet på sykehuset.

Studien ble forelagt Regional komité for medisinsk og helsefaglig forskningsetikk (REK), region sør-øst, 24. april 2012. Søknaden ble behandlet 10. mai 2012 under saksnummer 2012/0792C og ble vurdert som ikke framleggingspliktig, siden innholdet fremsto som kvalitetssikring.

Etter vurdering av forskningsdirektør, personvernombud, forskningsansvarlig og fagsjef ble prosjektet godkjent av forskningsavdelingen 10. september 2012 og fikk ID-nummer 269.

Prosjektet ble bygget opp som en deskriptiv studie som skulle inkludere maksimum 50 pasienter eller så mange pasienter som kunne inkluderes i datasamlingsperioden. For opptak i studien måtte pasientene oppfylle følgende kriterier:

- Det måtte være oppført minst ett legemiddel i kurve eller innkomstjournal
- Pasienten måtte være i stand til å kunne gi samtykke, eller en pårørende som hadde fullmakt måtte være i stand til å kunne gjøre det.
- Pasienten måtte være innlagt maksimalt tre dager før inklusjon.
- Pasienten måtte ikke være i terminal fase.

Før inklusjon ble det verifisert med en lege om pasienten var kompetent til å gi samtykke. Det ble spurt om samtykke fra de deltagende pasientene ved hjelp av samtykkeskjema. Da signert samtykkeskjema forelå skulle pasienten tildeles et internt løpenummer. Listen av løpenummer

ble oppbevart på serveren til forskningsavdelingen. Den skulle oppbevares der til prosjektslutt og slettes innen 31. desember 2017.

Farmasøyten ble gitt tilgang til pasientens legemiddelkurve og journal i DIPS fra september til utgangen av 2012.

Mai 2012, etter at protokollen var sendt til REK, ble det vedtatt i Sjukehusapoteka Vest at man skulle utvikle klinisk farmasi etter IMM-modellen, som de andre apotekforetakene i Norge. Det ble derfor innhentet informasjon om IMM-modellen fra Apotekene Midt-Norge og ut fra det ble det utviklet en lokal fremgangsmåte til prosjektet. Farmasøyter som jobber etter IMM-modellen tilbys kurs i arbeidsmetoden. På grunn av den korte fristen var opplæring i selve modellen imidlertid ikke gjennomførbar.

Klinisk farmasøytiske tjenester var ikke etablert på Stavanger Universitetssjukehus i 2012. Prosjektfarmasøyten hadde klinisk farmasøytisk erfaring fra sin forrige stilling i Nederland, som han avsluttet i 2008. Dessuten hadde han utført en 4 ukers praksisperiode på den samme hemato-onkologiske sengeposten i januar 2011, i forbindelse med erfaringsbasert master i klinisk farmasi. Utenom det hadde han ikke kunnet bygge opp praktisk erfaring.

Det ble gitt finansiell støtte av Sjukehusapoteka Vest til farmasøyten for å kunne ta masterstudiet i klinisk farmasi. Det var ikke noe finansiell støtte fra eksterne kilder.

2.2 Gjennomføring

På datainnsamlingsdagene var farmasøyten mest mulig til stede på post. Det ble brukt tid på å delta på visitter og på den ukentlige previsitten. Dessuten ble det brukt tid til å samle medisinsk og farmasøytisk bakgrunnsinformasjon angående problemstillinger man møter, for å kunne utføre bedre legemiddelgjennomganger. Han var også tilgjengelig for spørsmål fra sykepleiere og leger. På en datainnsamlingsdag ble det inkludert så mange pasienter som det var mulig å utføre samstemming og gjennomgang på. Eventuelle LRP ble tatt opp på samme dag eller dagen etter, avhengig av tilgjengelighet av lege og problemstillingen. Det ble målt tidsbruk på hver samstemming og gjennomgang, samt tiden som ble brukt fra start av journaltilgangen til identifisering av et LRP.

2.2.1 Legemiddelsamstemming

Legemiddelsamstemmingen ble utført etter IMM-modellen. Det ble utviklet et skjema som ble brukt til dokumentering av samstemmingen og som var en tilpasset versjon av skjemaet som ble utarbeidet i forbindelse med LMM-modellen i Sverige (39). Skjemaet finnes i vedlegg1.

På skjemaet ble det dokumentert løpenummer, innleggesdato og dato for legemiddelsamstemming, samt hvor mye tid som ble brukt på selve samstemmingen. I skjemaet ble all legemiddelinformasjon fra kurven ført opp og den ble først sammenlignet med legemiddelinformasjonen fra prejournalen. Deretter ble informasjonen verifisert med minst en legemiddelliste fra andre kilder, som pasientens medisinkort, eller lister fra fastlege, sykehjem, andre sykehusavdelinger/institusjoner, apotek eller hjemmesykepleie. Diskrepanser ble også dokumentert på skjemaet og avklart med pasienten senere.

Dessuten ble det lagt til to ekstra felt på skjemaet:

- et felt for kosttilskudd eller urtepreparater.

For å kunne dokumentere bruk av ikke-legemidler som kunne påvirke legemiddelbehandlingen.

- et felt for dokumentering av syklisk medikamentell behandling eller kurlegemidler.

For dokumentering av cytostatikabehandling som muligens ikke ble gjennomført på intervensjonstidspunktet, og dermed ikke var dokumentert i kurve, men likevel kunne ha påvirkning på aktuell behandling. Også behandling med lange intervaller som ved zoledronsyre, denosumab eller goserelin ble fanget opp på denne måten.

Hvis pasienten var i stand til det, ble det utført legemiddelsamtale. Eventuelt ble samtalen utført med pårørende hvis det forelå fullmakt. Hvis samtalen var for belastende ble det laget en aktuell liste ut fra legemiddellister fra andre kilder, som nevnt tidligere.

Hvert legemiddelintervju begynte med at pasienten ble spurt om han/hun håndterte sine legemidler selv, om det var helsepersonell eller pårørende involvert, eller om det ble brukt dosett eller multidose.

Dersom pasienten håndterte legemidlene selv, ble det spurt hvilke legemidler som ble brukt og disse opplysninger ble sjekket mot legemiddellisten som ble skrevet på

samstemmingsskjemaet. Pasienten skulle mest mulig, uten å få informasjon fra farmasøyten, nevne alle legemidler som var i bruk med riktig indikasjon og dosering. Det ble lagt vekt på å få avklart om håndteringen og etterlevelsen ikke førte til problemer. Hvis pasienten ikke nevnte legemidler som likevel sto oppført, ble det spurt om pasienten var kjent med disse legemidlene og om de ble brukt. Hvis det var legemidler som pasienten hadde sluttet å bruke under innleggelsen ble årsaken avklart.

Det ble fokusert på legemidler som ikke ble brukt fast, som smertestillende eller kvalmestillende medikamenter, samt på legemidler som ble brukt syklisk eller med et langt doseringsintervall, som cytostatika eller intravenøse bisfosfonater.

Under samtalen ble det spurt om det forelå svelgvansker eller allergier, om det var problematikk rundt hørsel eller syn, gangfunksjon (med hensyn til falltendens), smerte, røyking/alkoholbruk, ernæring, kvalme, munntørrehet, vannlating, fordøyelse, ødemer, dyspne eller søvn/uro. Hvis aktuelt ble det stilt spørsmål rundt graviditet og amming.

Det ble også spurt om pasienten brukte noen reseptfrie legemidler, helsekost eller urtepreparater. Hvis det var helsekost eller naturpreparater som kunne påvirke legemiddelbehandlingen, ble de spurt spesifikt om disse var i bruk. Det gjaldt for eksempel:

- Bruk av Medox eller grønn te i forbindelse med bortezomib.
- Bruk av melk i forbindelse med merkaptopurin.
- Bruk av johannesurt i forbindelse med legemidler som blir metabolisert via CYP3A4 eller CYP2C9.

Hvis legemiddelsamtalen ikke kunne gjennomføres, ble forannevnte informasjon innhentet fra journalnotater eller tidligere epikriser.

Etter legemiddelsamstemming med eller uten intervju, skulle følgende punkt være avklart:

- Faste medisiner, for hvilken sykdom/symptom?
- Behovsmedisin, for hvilken sykdom/symptom?
- Er det samsvar mellom kjente sykdommer/symptomer og de legemidlene som er oppgitt? Mangler det noe?
- Er dosene som forventet ut fra tilhørende indikasjoner?

- Er det problemer rundt etterlevelse eller avvikende bruk?
- Er det legemidler som er rekvirert for en begrenset periode? Er start- og sluttdato dokumentert?
- Bruker pasienten hjelpemidler for å få tatt medisinene sine (inhalasjonskammer, dosett osv)
- Er alle reseptfrie legemidler / helsekost tatt med i betraktning? Tenk på smertestillende, midler mot sure oppstøt/luft i magen/forstoppelse eller diaré, nesep-spray eller dråper, øyedråper, øredråper, hudpreparater, p-piller /hormonpreparater, urter / naturlegemidler, slankemidler, vitaminer, legemidler som er anskaffet uten at legen er involvert, eventuelt også via internett.

I tillegg ble det dokumentert hvor mye tid som ble brukt til legemiddelsamstemmingen. Hvis avvik fra kurven førte til LRP, ble disse dokumentert som dette i legemiddelgjennomgangen.

2.2.2 Legemiddelgjennomgang

Da legemiddelsamstemmingen var gjennomført ble det gjennomført en legemiddelgjennomgang. Legemiddelgjennomgangen ble utført etter anbefalinger fra Helsedirektoratets veileder for legemiddelgjennomganger (4) og LRP ble klassifisert etter Ruths *et al.*(47). Det ble tatt utgangspunkt i den samstemte legemiddellisten.

Under utvikling av IMM-modellen i Sjukehusapoteka Vest var det informasjonsutveksling med Helse Midt-Norge, som leverte eksempler på skjemaer for legemiddelgjennomgang. Skjemaet som ble brukt var en tilpasset versjon av disse skjemaene. Det viste seg underveis at skjemaet kunne forbedres på noen punkt. Disse forbedringer ble gjennomført og den sist brukte versjonen finnes i vedlegg 2.

Det ble dokumentert følgende informasjon, hentet fra legemiddelsamstemmingen, samtalen og journalen:

- Innleggelsesårsak
- Sykehistorie, tidligere brukte legemidler
- Sykehusforløp, opplysninger fra sykepleiere eller leger, informasjon fra previsitt

- Blodprøvesvar som var aktuelle for legemiddelbehandlingen. De mest frekvente blodprøver var oppført i skjema. Det ble lagt mer vekt på hematologiske verdier og noen parametre som brukes i hemato-onkologisk diagnostikk, og listen av fortrykte parametre ble endret underveis.
- Et spesifikt felt for cytostatikabehandling eller stråleterapi, som kunne brukes for avsluttet, pågående eller planlagt behandling. Senere ble også røntgendiagnostikk lagt til. Kontrastlegemidler kan indusere midlertidig nedsatt nyrefunksjon, noe som kan føre til LRP (50).

Hvis det under legemiddelgjennomgangen kom fram informasjon som måtte diskuteres eller avklares med pasienten, ble det utført en ekstra samtale. Det skjedde for eksempel når det oppsto mistanker om bivirkninger av et legemiddel, eller for å få avklart om et LRP var et potensielt eller et reelt problem.

Legemiddelrelaterte problemer ble kategorisert slik:

1. Legemiddelvalg:

- a. behov for tillegg av legemiddel*
- b. unødvendig legemiddel*
- c. uhensiktsmessig legemiddelvalg*

Det ble vurdert om det manglet legemidler for en gitt indikasjon eller symptom. Eksempler var mangelfull smertebehandling, manglende kalsiumtilskudd ved behandling med denosumab eller bisfosfonater, eller manglende profylakse med protonpumphegger ved ulcerogen farmakoterapi. Dessuten ble det sjekket om alle legemidler hadde indikasjon og om noen kunne tas vekk. Eksempler på det var antibiotikabehandlinger uten sluttdato eller samtidig bruk av legemidler med samme indikasjon og virkningsmekanisme. Til slutt ble det vurdert med hensyn til andre sykdommer eller symptomer (10), eller til alder (11), om noen legemidler var uhensiktsmessige.

2. Dosering:

- a. *for høy dose*
- b. *for lav dose*
- c. *ikke-optimalt doseringstidspunkt*
- d. *ikke-optimal formulering*

Det ble gjort vurderinger om dosene var tilpasset pasienten. For pasienter som hadde nedsatt nyre- eller leverfunksjon ble det vurdert om dosene var tilpasset organfunksjonen. Det ble også kontrollert om dosering var som anbefalt i preparatomtalen (SPC) og om effekten var bra nok. Hvis legemidlet burde doseres på et bestemt tidspunkt på dagen eller med et bestemt intervall, ble det også sjekket. Til slutt ble det vurdert om pasienten brukte den optimale formuleringen av et legemiddel, dersom det var flere formuleringer tilgjengelig.

3. Bivirkning.

Ut fra samtalen med pasienten og laboratorieprøver ble det vurdert om det var legemidler som forårsaket bivirkninger.

4. Interaksjon.

Det ble vurdert om det var klinisk relevante interaksjoner til stede. Det ble brukt oppslagsverk og databaser til dette formålet:

- Interaksjonsdatabase for norske klinikere (51), en vanlig brukt kilde for interaksjonssøk i norsk helsevesen. Interaksjonene deles inn i 3 kategorier etter klinisk signifikans:
 - Grønn: Interaksjonen er kun av akademisk interesse.
 - Gull: Legemidlene kan kombineres dersom man tar forholdsregler.
 - Rød: Legemidlene bør ikke kombineres.
- Lexi-Interact (52), en internasjonal interaksjonsdatabase som er tilgjengelig via Helsebiblioteket og som gir utvidet bakgrunnsinformasjon ved de enkelte interaksjoner. Inkluderer legemidler som ikke er registrert i Norge. Interaksjonene

deles inn i 5 kategorier.

- A: Ikke en klinisk relevant interaksjon.
 - B: Endring ikke nødvendig.
 - C: Monitorer terapi
 - D: Vurder endring av terapi
 - X: Skal ikke kombineres
- APRIORI (53), en database utviklet av apotekforeningen med bakgrunnsinformasjon om klinisk relevans.
 - Stockley's Drug Interactions (15), et oppslagsverk med både interaksjoner mellom legemidler og mellom legemidler og mat.
 - Commentaren Medicatiebewaking (10), et oppslagsverk med anbefalinger for håndtering og eventuelle alternativer. Også farmakodynamiske interaksjoner tas med i betraktning.
 - Ulike artikler som spesifikt fokuserer på interaksjoner i onkologi, som en liste av interaksjoner basert på litteratursøk (54) og en mer begrenset liste som har blitt sammensatt etter vurdering på klinisk signifikans av en gruppe onkologer og farmasøyter (55).

5. *Avvikende legemiddelbruk:*

a. ved legemidler som administreres av helsepersonell

b. ved legemidler som administreres av pasienten

Her ble det dokumentert om pasienten hadde fått administrert feil legemiddel, feil legemiddeldose eller til feil tidspunkt. Dessuten ble også uforlikeligheter og utblandingsproblemer klassifisert i denne kategorien. Eksempler på slike problemer var bruk av et mindre eller større utblandingsvolum, legemidler som hadde ført til utfelling dersom de ble gitt i samme løp eller utblanding av legemidler uten vedlagte hjelpestoffer.

Hvis det var administreringsproblemer hos pasienten selv ble det også kategorisert her. Det kunne være feil legemiddel eller dose, håndteringsproblemer, misforståelse i bruk eller etterlevelsproblemer.

6. Annet:

- a. *behov for/manglende monitorering av effekt og toksisitet av legemidler*
- b. *mangelfull føring/uklar dokumentasjon av legemiddelkurve/kardeks/resept*
- c. *andre problemer, som pasientspesifikke behov*

Hvis det var manglende monitorering ble det dokumentert her. Dessuten ble overføringsfeil eller feilføring av kurven også klassifisert i denne kategorien.

Det ble lagt til et ekstra felt for uforlikeligheter, både under utblanding og under administrering. Dette ble gjort slik for å huske på at denne kilden for LRP burde tas med i betraktning. I utfallsregistreringen ble LRP i denne kategorien klassifisert under 5a, ”avvikende legemiddelbruk ved legemidler som administreres av helsepersonell”. Det ble gjort slik for å følge Ruths *et al.* (47) sin klassifisering mest mulig.

Hvis det ble identifisert et LRP ble det utviklet forslag til tiltak og det ble presentert dagsansvarlig lege eller sykepleier, avhengig av hva problemstillingen gjaldt.

2.3 Målvariabler

Etter at utfallet var kjent ble det dokumentert:

- hvilket legemiddel eller hvilke legemidler det var som forårsaket det legemiddelrelaterte problemet.
- hva som var problemstillingen og anbefalingen.
- hvordan et LRP ble kategorisert.
- hva som var innleggelsesårsaken til pasienten.
- hvilken litteraturkilde som ble brukt.
- fra hvilken kilde LRP ble identifisert.

De ulike kildene var kurve, prejournal, pasientsamtale, journal, tverrfaglig diskusjon eller rekvisisjon.

- hva som var utfallet av anbefalt tiltak.

Utfallet ble klassifisert slik:

1. Lege er enig i problemstilling, tiltak utført
2. Lege er enig i problemstilling, annet tiltak utført
3. Lege er enig i problemstilling, tiltak uavklart
4. Lege er enig i problemstilling, avvist av pasienten
5. Utført uten farmasøytisk intervensjon
6. Lege er ikke enig
7. Ikke tatt opp problemstilling med legen

- hvor det legemiddelrelaterte problemet opprinnelig oppsto

det ble vurdert om det legemiddelrelaterte problemet ble forårsaket i primærhelsetjenesten eller under innleggelse på sykehuset, enten på den aktuelle posten eller før en eventuell overflytting. Også pasienten selv kan være årsaken til LRP.

- Primærhelsetjenesten: Ut fra fastlegens epikrise, multidoseoversikt eller liste fra sykehjem kom det aktuelle LRP allerede fram. Også hvis fastlegen hadde skrevet en mangelfull epikrise som senere førte til legemiddelrelaterte problemer, ble det klassifisert her.
- Pasient: Hvis pasientens egen legemiddelhåndtering eller etterlevelse var årsaken, ble det klassifisert her.
- Sykehus: Hvis problemet ble forårsaket på sykehuset, enten på aktuell post, på andre poster eller ved overføring av informasjon på tvers av poster.

3 Resultater

3.1 Pasientinkludering

Det ble inkludert 28 pasienter i prosjektet. En pasient ble ekskludert under datainnsamlingen og en annen pasient ville ikke delta i prosjektet. Samstemmingen ble gjennomført ved hjelp av intervju hos 19 pasienter og ved hjelp av aktuell liste hos ni pasienter.

Hos de inkluderte pasientene ble det utført en legemiddelgjennomgang og det ble identifisert 53 LRP. I tillegg ble det hos to pasienter avdekket LRP som ikke hadde utgangspunkt i deres legemiddelbruk, men som ble forårsaket av utblandings- eller uforlikelighetsproblemer.

Det var 10 menn og 18 kvinner inkludert i prosjektet. 22 av dem hadde en eller flere LRP. Det ble i gjennomsnitt avdekket 1,9 LRP per pasient. Blant de pasientene som hadde en eller flere LRP ble det avdekket 2,4 LRP per pasient.

Halvparten av de inkluderte pasientene var eldre enn 70 år. Den yngste pasienten hadde flest LRP. Aldersfordelingen er beskrevet i tabell 1.

Tabell 1. Antall inkluderte pasienter og LRP per aldersgruppe

Alderskategori	Antall inkl. pasienter (%) n=28	Antall LRP (%) n=53
30-50	1 (4%)	7 (13%)
50-60	6 (21%)	14 (26%)
60-70	7 (25%)	9 (17%)
70-80	8 (29%)	16 (30%)
80+	6 (21%)	7 (13%)

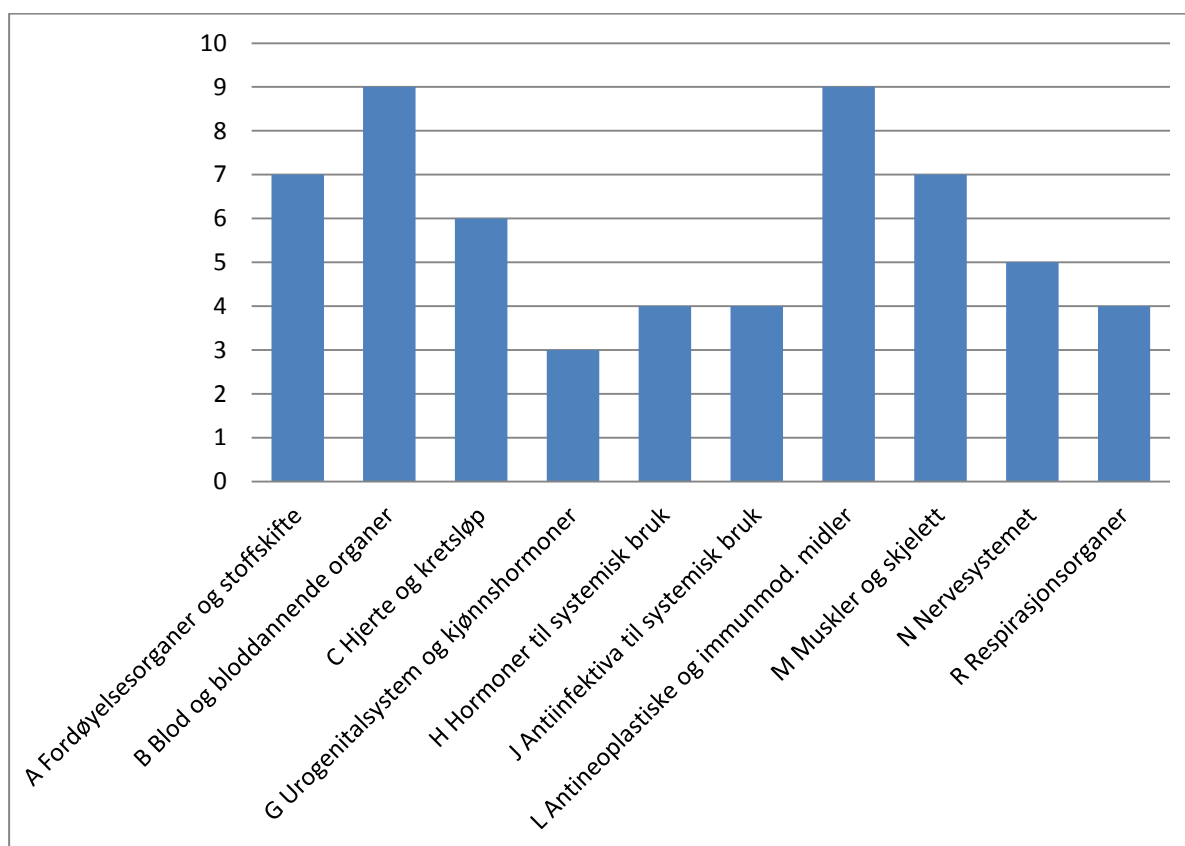
De ble 9 pasienter inkludert med maligne blodsykdommer og i denne gruppen ble det registrert 23 LRP (43%). Antall LRP blant pasienter med solide tumorer og tromboembolismer var betydelig mindre.

Tabell 2. Antall pasienter per diagnosegruppe og antall LRP

Diagnose	Antall pasienter	Antall LRP	Antall LRP/pasient
Maligne blodsykdommer	9	23	2,6
Solide tumorer	3	6	2,0
Tromboembolismer	11	17	1,5
Annet	5	8	1,6

3.2 LRP ved legemiddelgjennomgang

Det var 60 legemidler involvert i de registrerte LRP (ved interaksjoner er det to legemidler involvert per LRP). Antineoplastiske og immunmodulerende legemidler (ATC-klasse L01 og L02), samt legemidler som påvirker blod- og bloddannende organer (ATC-klasse B01) var de hyppigste. I hver av disse ATC-klassene ble det registrert 9 legemidler (15%). Det var ingen helsekost eller naturlegemidler registrert som førte til LRP. I figur 1 ser man hvordan de involverte legemidlene er fordelt per ATC-klasse.



Figur 1. Antallet legemidler (n=60) som førte til LRP per ATC-hovedgruppe

Ved en oppdeling på 2. ATC-gruppenivå (tabell 3) ser man at antitrombotiske og antineoplastiske legemidler var hyppig representert.

Tabell 3. Antall involverte legemidler fordelt i 2. ATC-subklasse

ATC-klasse 1. og 2. nivå	Antall involverte legemidler (n=60)
A Fordøyelsesorganer og stoffskifte	
A02 Midler mot syrerelaterte lidelser	1
A04Antiemetika	1
A10Midler til diabetesbehandling	3
A12Mineralpreparater	2
B Blod og bloddannende organer	
B01Antitrombotiske legemidler	6
B03Midler mot anemi	2
B05Blodsubstitutter og infusjonsoppløsninger	1
C Hjerte og kretsløp	
C03Diuretika	1
C09Midler med virkning på renin-angiotensinsystemet	3
C10 Lipidmodifiserende legemidler	2
G Urogenitalsystem og kjønns hormoner	
G03Kjønns hormoner og midler med effekt på genitalia	2
G04 Urologika	1
H Hormoner til systemisk bruk	
H02 Kortikosteroider til systemisk bruk	3
H03 Thyreoideaterapi	1
J Antiinfektiva til systemisk bruk	
J01Antibakterielle midler til systemisk bruk	4
L Antineoplastiske og immunmodulerende midler	
L01 Antineoplastiske legemidler	7
L02Endokrin terapi	2
M Muskler og skjelett	
M01Antiinflammatoriske og antirevmatiske legemidler	2
M05Midler til behandling av bensykdommer	5
N Nervesystemet	
N02 Analgetika	4
N06 Psykoanaleptika	1

R Respirasjonsorganer	
R03 Midler ved obstruktiv lungesykdom	4

I tabell 4 ser man at nesten en tredjedel av de dokumenterte LRP allerede var til stede i pasientens legemiddelliste før innleggelsen. Nesten to tredjedeler av LRP oppstod på sykehuset ved eller under innleggelse. Det var tre LRP som ble forårsaket fordi pasienten selv brukte reseptfrie legemidler i tillegg, eller på grunn av håndterings/etterlevelsproblemer.

Tabell 4. LRP etter opprinnelse

Opprinnelse	Antall LRP (%) n=53
Primærhelsetjenesten	16 (30%)
Pasient	3 (6%)
Sykehus	34 (64%)

De fleste LRP ble identifisert ut fra opplysninger fra kurven. Også journalen var en viktig kilde. Mer enn tre fjerdedeler av LRP ble avdekket fra den skriftlige dokumentasjon, 17 % fra pasientsamtaler og 6 % fra tverrfaglige diskusjoner. Fordelingen per kilde finnes i tabell 5.

Tabell 5. LRP etter kilde hvor de ble identifisert fra

Kilde	Antall LRP (%) n=53
Kurve	23 (43%)
Sammenligning prejournal og kurve	5 (9%)
Pasientsamtale	9 (17%)
Journal	12 (23%)
Tverrfaglig diskusjon	3 (6%)
Rekvisisjon	1 (2%)

Mer enn en femtedel av LRPene oppsto på grunn av mangelfull føring av kurve eller journal. Dessuten var det et relativt stort antall uhensiktsmessige legemiddelvalg og interaksjoner. I tabell 6 ser man antallet LRP per kategori, ifølge klassifiseringen fra Ruths *et al* (47). De ni LRP som ble avdekket i samtalen ble klassifisert som unødvendig eller uhensiktsmessig legemiddelvalg (4 LRP), interaksjon (2 LRP), feilhåndtering av pasienten (1 LRP) og ikke oppførte legemidler (2 LRP).

Tabell 6. Antall LRP per type, kategorisert ifølge (47).

Type LRP	Beskrivelse	Antall LRP (%) n=53
	Legemiddelvalg	
1A	Behov for tillegg av legemiddel	4 (8%)
1B	Unødvendig legemiddel	6 (11%)
1C	Uhensiktsmessig legemiddelvalg	8 (15%)
	Dosering	
2A	For høy dose	4 (8%)
2B	For lav dose	4 (8%)
2C	Ikke optimalt doseringstidspunkt	3 (6%)
2D	Ikke optimal formulering	0
	Bivirkning	
3	Bivirkning	2 (4%)
	Interaksjon	
4	Interaksjon	7(13%)
	Håndtering	
5A	Avvikende legemiddelbruk ved administrering av helsepersonell	3 (6%)
5B	Avvikende legemiddelbruk ved administrering av pasienten	1 (2%)
	Annet	
6A	Behov for/manglende monitorering av effekt eller toksisitet	0
6B	Mangelfull føring/uklar dokumentasjon av legemiddelkurve	11 (21%)
6C	Annet	0

Av de 53 registrerte LRP var det syv interaksjoner. I prosjektet ble det brukt to databaser som kategoriserer interaksjoner etter klinisk signifikans (51, 52). De registrerte interaksjoner havnet i følgende kategorier:

Tabell 7. Interaksjoner

Legemiddel 1	Legemiddel 2	SLV (51)	Lexi-Interact (52)	Beskrivelse	Forslag	Resultat
Metotreksat	Trimethoprim-sulfamethoxazol (Bactrim®)	Rødt	D	Økt myelosuppressiv effekt av kombinasjon	Bactrim bør gis kun lørdager og søndager 2 x 2	Enig, tiltak uavklart
Escitalopram	Warfarin	Gult	C	Økt blødningsfare av kombinasjon.	Legg til Somac.	Enig, tatt til følge (*)
Escitalopram	Prednisolon	Gult	C	Økt blødningsfare av kombinasjon.	Legg til Somac.	Enig, tatt til følge (*)
Ibuprofen	Warfarin	Rødt	D	Økt blødningsfare av kombinasjon.	Ibuprofen ble kjøpt uten resept av pasienten. Informer pasient at Ibux ikke kan kombineres.	Enig, tiltak uavklart
Folsyre	capecitabine	-	-	Folsyre kan forsterke effekten av capecitabine (56).	Pasienten kjøper folsyre selv uten resept. Bør ikke brukes under pågående behandling.	Utført uten farmas. interv.
Kalsium	alendronat	Gult	D	Redusert absorpsjon av alendronat.	Gi kalsium på kvelden.	Enig, tatt til følge
Kalsium	Levothyroxin	Gult	D	Redusert absorpsjon av levothyroxin.	Gi kalsium på kvelden.	Enig, tatt til følge

(*) samme pasient

3.3 Utfall av farmasøytisk intervensjon

Det identifiserte LRP ble forelagt legen med forslag til tiltak. I nesten halvparten av tilfellene ble forslaget tatt til følge. I 72% av problemstillingene var man enig i at det var et LRP. Det var 9 LRP (17%) hvor det var uklart hvordan problemstillingen ble fulgt opp, selv om legen var enig i selve problemstillingen. Videre var det syv problemstillinger som ikke ble tatt opp, på grunn av at LRPet ikke lenger var aktuelt (4 LRP) eller fordi pasienten ikke kunne følges opp (3 LRP).

Tabell 8. Utfall

Utfallskategori	Antall LRP (%) n=53
Enig, tatt til følge	26 (49%)
Enig, annet tiltak utført	2 (4%)
Enig, tiltak uavklart	9 (17%)
Enig, avvist av pasient	1 (2%)
Tiltak utført uten farmasøytisk intervensjon	3 (6%)
Ikke enig	5 (9%)
Ikke tatt opp	7 (13%)

Under datainnsamlingen ble det dokumentert hvor mye tid som ble brukt på de ulike elementene i IMM-modellen. Det ble brukt nesten en time for en legemiddelsamstemming ved hjelp av pasientsamtale, mens legemiddelsamstemming uten samtale kunne gjennomføres 20 minutter raskere. For legemiddelgjennomgangen ble det også brukt omtrent en time. Resultatene er presentert i tabell 9.

Tabell 9. Gjennomsnittlig tidsbruk for legemiddelsamtale, legemiddelintervju, legemiddelgjennomgang

	Gjennomsnitt (min.)	Spredning (min.)
Legemiddelsamstemming (uten samtale) (n=9)	36	10 - 60
Legemiddelsamstemming (med samtale) (n=19)	52	25 - 90
Legemiddelgjennomgang (n=28)	56	30 - 180

3.4 Farmasøytiske spørsmål fra helsepersonell

Underveis svarte farmasøyten på ulike faglige eller logistiske spørsmål fra sykepleiere og leger, blant annet:

- Kan Mesna gis som korttidsinfusjon?
- Hvordan kan man få tak i teniposid?
- Kan Natron, Zofran, prednisolon og Allopur knuses?
- Kan dexamethasone spansk og tysk pakning brukes om hverandre?
- Er det riktig at Nimotop tabletter skal gis 6 ganger daglig?
- Kan Ventolin, Atrovent og Mucomyst blandes i samme forstøver?
- I hvilket volum skal Ambisome blandes ut?
- Mabthera har blitt lagret på romtemperatur. Kan det fortsatt brukes?
- Kontrollesing av uklar håndskrift i kurven. Gjaldt Alkeran-tabletter. Stemmer det at det skal gis 9 tabletter?
- Kan kaliumklorid, Glycophos, magnesiumsulfat og natriumklorid blandes i samme pose?
- I hvilket volum skal en lav dose Solu-Medrol blandes ut?
- Kan du skaffe meg pasientinformasjon om Aranesp?
- Kan Velcade administreres med tynn kanyle?
- Er det retningslinjer rundt hvorvidt man må trappe ned Medrol eller andre kortikosteroider?
- Hvordan skal Puri-Nethol og Natulan tas i forbindelse med matinntak?

4 Diskusjon

4.1 Legemiddelsamstemming

På Stavanger Universitetssjukehus har det tidligere blitt utført et prosjekt rundt samstemming av legemiddellister (7) og derfor ble det i dette prosjektet valgt ikke å legge vekt på denne problematikken. Likevel ble det i denne studien også avdekket et betydelig antall problemer rundt mangelfull overføring av informasjon. Mest sannsynlig er årsaken at det fortsatt ikke er en løsning på plass for elektronisk overføring av informasjon. All overføring av informasjon til og fra sykehusets journalsystem skjer fremdeles manuelt. Hvis en lege vil inkludere en oppdatert liste av pasientens legemidler i en epikrise, må denne listen skrives eller dikteres fra bunn. Siden det er en tidkrevende prosess refereres det i praksis regelmessig til en legemiddelliste fra en tidligere dato, som kan inneholde diskrepanser på grunn av endringer som har skjedd i mellomtiden. Dessuten er både prejournal og legemiddelkurve håndskrevne dokumenter, noe som øker terskelen for å utføre en riktig informasjonsoverføring, samt at det kan føre til lesefeil. Ved innleggelse må pasientens legemiddelliste ikke bare kopieres manuelt inn i prejournalen, men også fra prejournal til kurve, ved langvarige innleggelser fra det ene kurvearket til det andre, og til slutt igjen dikteres eller skrives i epikrisen. Hvert trinn kan føre til overføringsfeil.

En tredjedel av de avdekkede LRP hadde sin opprinnelse i primærhelsetjenesten og fem LRP oppsto på grunn av overføringsfeil fra prejournal til kurve. Her ser man at problematikken går igjen i alle ledd i helsevesenet.

Forventningen er at disse typer LRP kommer til å avta så snart løsninger for elektronisk kjernejournal er på plass. Man kan med bakgrunn i problematikken rundt manuelle systemer komme til et annet viktig diskusjonsmoment. Hele IMM-modellen er bygget opp rundt manuelle systemer og i det ligger faren for at farmasøytene som kommer til å jobbe med IMM også utfører mangelfullt arbeid. Det kan ikke forventes at en farmasøyt kan avdekke alle LRP som kan identifiseres ved en legemiddelgjennomgang hvis han/hun bare delvis kan bruke elektroniske systemer eller databaser. Her kan det hjelpe om man fokuserer på utviklingen av *clinical decision support rules* som implementeres i et elektronisk støttesystem. Systemer for rekvireringsstøtte som FEST dekker behovet kun delvis (57). Det kan også utvikles

støttesystemer som integrerer labprøver og legemiddellister (58) og som kan sjekke kontraindiserte legemidler i forhold til registrerte indikasjoner (10).

4.2 Legemiddelintervju

Det er viktig å utvikle en tjeneste som er realistisk i tidsbruk, ressurser og økonomi. Ved begrenset farmasøytiskapasitet og økende etterspørsel er man nødt til å velge vekk den delen av tjenesten som er minst effektiv. I prosjektet ble tre fjerdedeler av LRP avdekket ved hjelp av skriftlig dokumentasjon som allerede var til stede i kurven og pasientjournal. Dessuten tok en samstemming som inkluderer pasientsamtale lengre tid enn en samstemming uten samtale. Det må vurderes om det er realistisk å implementere legemiddelsamtale ved enhver innlagt pasient, eller om man heller bruker samtaler kun for å avklare hvor klinisk relevant et LRP er som ble identifisert fra andre kilder. Sjansen er til stede at en slik arbeidsmåte fører til underreportering av ikke oppførte legemidler, overføringsfeil og at man ikke avdekker sviktende etterlevelse (49). Muligens må dette aksepteres for å kunne ha en høy effektivitet på avdekking av andre legemiddelrelaterte problemer som kan avdekkes på en enklere måte, som interaksjoner og feildoseringer.

I dette prosjektet ble det dessuten avdekket andre typer LRP ved hjelp av pasientintervju enn ved andre undersøkelser. Det ble identifisert to interaksjoner og fire uhensiktsmessige legemiddelvalg. Det kan ha noe å gjøre med hvordan man dokumenterer LRP. I dette prosjektet ble det registrert maksimum ett LRP per involvert legemiddel. I praksis kan et legemiddel føre til et LRP som konsekvens av et annet LRP. Hvis det kommer fram i intervjuet at et legemiddel ikke er ført i kurven, og dette legemidlet forårsaker en interaksjon, er det strengt tatt to LRP. I prosjektet ble det kun dokumentert ett LRP, nemlig interaksjonen. Det er subjektivt hvor mange LRP man dokumenterer i forbindelse med en problemstilling. Det gjør sammenligning av hyppighet i forekomst av ulike LRP mellom forskjellige undersøkelser vanskelig.

Det var ikke alltid mulig å gjennomføre legemiddelintervju på grunn av dårlig helsetilstand, og noen legemiddelintervjuer besto av målrettede spørsmål i stedet for en fullstendig gjennomgang på hvert enkelt legemiddel, alt etter hva pasienten var i stand til. Det var enklere å utføre legemiddelintervju hos pasienter med ikke maligne indikasjoner, noe som kan ha ført til en underestimert antall LRP blant pasienter med kreftsykdom.

4.3 Legemiddelgjennomgang

Når man identifiserer en potensiell legemiddelinteraksjon som et LRP, vil det være vanskelig å karakterisere den kliniske betydningen av interaksjonen for den aktuelle pasient. Dersom det ikke allerede er observert kliniske tegn på interaksjonen, kan man likevel risikere at en slik effekt kommer til syne dersom kombinasjonen kontinueres – også i de tilfeller hvor kombinasjonen av legemidler allerede har vært i bruk en tid. Derfor må karakterisering av klinisk relevans primært baseres på de effekter en interaksjon potensielt kan medføre, i følge dokumentasjon i aktuelle interaksjonsdatabaser. Det vil være en totalvurdering av den potensielle interaksjonens sannsynlighet og klinisk alvorlighetsgrad kombinert med forhold hos den aktuelle pasient, slik som dosering, behandlingstid, organfunksjon og almenntilstand.

Et eksempel som illustrerer disse vurderingene, er en av de inkluderte pasientene som fikk infeksjonsprofylakse med 400/80 mg Bactrim® (kombinasjon av sulfamethoxazol og trimetoprim) en gang daglig under pågående behandling med 5 g/m² metotreksat.

Vurderingene rundt denne potensielle interaksjonen kan summeres slik (for referanser, se (52)):

- De aktuelle medikamenter kan hver for seg gi benmargssuppresjon, som kan bli forsterket ved kombinasjonen.
- Både metotreksat og trimetoprim hemmer folat.
- Det er ikke dokumentert om tilførsel av folinat, som er standard ved høydose metotreksat, reduserer risiko for interaksjonen.
- Sulfa og trimetoprim, sammen eller hver for seg, kan forsinke eliminasjonen av metotreksat.
- Sannsynlige og klinisk betydelige interaksjoner er dokumentert, også med fatal utgang, både ved lavdose og høydose metotreksat.
- Det er ikke dokumentert om forholdsreglene ved høydose metotreksat, i form av væsketilførsel og alkalisering av urin, kan motvirke den potensielle effekten av trimetoprim/sulfa på kinetikken for metotreksat.
- Ved høydose metotreksat kontrolleres plasmakonsentrasjonen hyppig, men det er usikkert hvilken garanti dette gir for å oppdage eventuelle kinetisk interaksjon i tide.

Den aktuelle pasient i studien var ung og hadde god nyrefunksjon. Kombinasjonen av trimetoprim/sulfa og metotreksat var allerede gitt gjennom flere metotreksat-kurer. Dette er

likevel ingen garanti mot at en forsterket benmargssuppresjon, eventuelt effekter på metotreksats kinetikk, kan komme i påfølgende kurer. Når man tar hensyn til potensiell alvorlighetsgrad av interaksjon og at det finnes alternativer til trimetoprim/sulfa, bør det altså være sterkt å anbefale at trimetoprim/sulfa kun gis på lørdag og søndag, som anbefalt i behandlingsprotokollen, slik at det er et stort nok intervall etter metotreksat-kuren.

Som nevnt tidligere blir en del cytostatika markedsført med dårligere medisinsk og farmasøytisk datagrunnlag enn andre medikamenter (15, 16). I praksis kan det føre til underrapportering av LRP. Det er derfor ønskelig at farmasøyter som vil arbeide klinisk i onkologien også bruker en del tid på forskning, slik at man etter hvert har bedre litteraturstøtte for å kunne avdekke LRP.

Det ble ikke identifisert noen LRP i forbindelse med bruk av helsekost eller naturpreparater. Det skyldes mulig underrapportering, siden disse preparatene er så hyppig brukt av denne pasientgruppen. Pasienter gir ikke alltid opplysninger til legen om bruk av helsekost eller naturlegemidler (23) og det kan ikke utelukkes at det kan ha skjedd i dette prosjektet også.

Omvendt ble det oppdaget et potensielt ernæringsrelatert problem på grunn av cytostatikabehandling. Siden det ikke var et LRP ble det ikke dokumentert som det. Pasienter som behandles med prokarbazine anbefales å avstå fra matvarer som inneholder tyramin (ost, salami), siden prokarbazine indirekte fremmer opptak av dette stoffet, noe som kan føre til farlig blodtrykkstiging (59, 60). Her er det potensiale for å forebygge noen LRP, siden man ofte bruker faste behandlingsprotokoller som gjør at man kan sjekke for LRP før behandlingen har startet.

Bivirkninger er et vanskelig felt å avdekke. Det ble rapportert to bivirkninger, og forslag til tiltak overfor disse ble ikke tatt til følge. Man trenger diagnostisk kompetanse for å kunne skille bivirkninger fra ikke legemiddelrelaterte symptomer, og en farmasøyt uten klinisk erfaring kan muligens overse eller underrapportere bivirkninger. Det er mulig at mer erfaring fører til forbedring, men det er selvsagt at klinisk farmasøyt på dette område kan påpeke mulige bivirkninger – men at hver av disse må evalueres av behandlingsansvarlig lege.

Tilnærmingen for kategorien *uforlikelighet under administrasjon eller utblanding* må være annerledes enn ved de andre LRP-kategoriene. Uforlikelighetsproblemer oppstår i

utgangspunkt hos administrerende helsepersonell, mens man kan ta utgangspunkt i pasientens legemiddelliste ved de andre kategoriene.

Det er begrenset hvor mye farmasøyten kan rådgi pasienten om dens legemiddelbruk hvis ikke det kan spores tilbake i notat. På grunn av at farmasøyten kun fikk en forskertilgang i journalen (som er en lesetilgang) kunne rådgivning om legemiddelbruk direkte til pasienten ikke utføres i dette prosjektet. Utenom denne problematikken ville journaltilgang ha forbedret informasjonsformidling til både leger og sykepleiere, siden den da ikke lenger er avhengig av et muntlig diskusjonsmoment med legen. Også hvis pasienten flyttes over til andre avdelinger eller skrives ut er informasjonen enklere tilgjengelig. Til slutt kan farmasøyten disponere tiden sin på en mer fleksibel måte.

Underveis svarte farmasøyten som utførte prosjektet på en del legemiddelrelaterte spørsmål fra helsepersonell på post. Også på denne måten kan man forebygge LRP. Her bør det avklares om det er behov for enklere tilgang til farmasøytisk informasjon.

4.4 Svakheter i studien

Hematologi og onkologi er komplekse fagfelt som man ikke fokuserer på i UiO sin erfaringsbaserte master i klinisk farmasi. Dessuten er det i Norge ingen mulighet til å følge en farmasøytisk spesialisering på disse områdene. Farmasøyten måtte tilegne seg mye av kunnskapen på egen hånd, både før og under datainnsamlingsperioden. Det kan ha ført til ufullstendig avdekking av LRP, seleksjonsbias av problemstillinger og et ikke ideelt tverrfaglig samarbeid. Dessuten måtte farmasøyten på kort tid tilegne seg en ny systematikk av å utføre legemiddelsamstemming og legemiddelgjennomgang, da det, mens protokollskrivningen pågikk, ble kjent at IMM-modellen skulle innføres i apotekforetaket. Det var ikke tid for grundig opplæring i modellen og farmasøyten tilegnet seg metoden ut fra dokumentasjon fra Helse Midt-Norge. Det kan derfor hende at kvaliteten til datainnsamlingen ikke var stabil. Videre manglet farmasøyten erfaring fra klinisk farmasøytisk virksomhet. Selv om masterstudiet i klinisk farmasi er lagt opp slik at universitetet forventer at det kan bygges opp praktisk erfaring mens studiet pågår, var det ikke anledning til det på farmasøytens arbeidsplass fordi det ikke var etablert en klinisk farmasøytisk tjeneste på sykehuset. Farmasøyten måtte stole på erfaring fra sin forrige arbeidsplass, fra fire år tilbake, samt en fire ukers praksisperiode for halvannet år siden. Det anbefales å utføre klinisk farmasøytiske

prosjekter kun på avdelinger som er kjent med eller først kan bli kjent med en klinisk farmasøyt gjennom en bestemt periode, siden dens rolle må utkrystalliseres i denne perioden og det er behovet på avdelingen som definerer den. I prosjektsammenheng er det definert en protokollert rolle. Hvis man ønsker å måle utfallet av tverrfaglig samarbeid bør og kan ikke rollen defineres mens prosjektet pågår, siden den er fastlåst i studieprotokollen.

5 Konklusjon

Forekomsten av LRP er hyppig blant hemato-onkologiske pasienter. De ble identifisert 1,9 LRP per pasient. Behandlende helsepersonell var enig i 72% av tilfellene og 49% av alle forslag ble tatt til følge uten endringer. I 23% av tilfellene ble et tilpasset forslag tatt til følge eller var tiltaket uavklart. Det ble identifisert et større antall LRP per person hos pasienter med maligne sykdommer enn hos pasienter uten kreftdiagnose. IMM-modellen egner seg som verktøy for å kunne avdekke disse i hemato-onkologisk sammenheng, men prosessen er tids- og ressurskrevende. Legemiddelbehandlingen i hemato-onkologi gir ofte bivirkninger, noe som kan vanskeliggjøre identifisering av potensielle LRP, samt å få aksept for dem i sammenheng med toksisiteten som uansett oppstår av behandlingen. En klinisk farmasøyt kan på en hemato-onkologisk avdeling bidra til forebygging og identifisering av LRP, samt kvalitetssikring av legemiddelbehandling, men det er ønskelig med spesialiseringsmuligheter i fagfeltet. Videre bør forskning inngå som del av oppgavene i en slik stilling, siden det er relativt lite kjent om forekomst av LRP ved bruk av cytostatika.

Litteraturliste

1. Davies EC, Green CF, Mottram DR, Pirmohamed M. Adverse drug reactions in hospitals: a narrative review. *Current drug safety*. 2007;2(1):79-87.
2. Wiffen P, Gill M, Edwards J, Moore A. Adverse drug reactions in hospital patients. A systematic review of the prospective and retrospective studies. *Bandolier Extra*. 2002:1-16.
3. Leendertse AJ, Egberts ACG, Stoker LJ, van den Bemt PMLA. Frequency of and risk factors for preventable medication-related hospital admissions in the Netherlands. *Archives of internal medicine*. 2008;168(17):1890.
4. Helsedirektoratet. Veileder om legemiddelgjennomganger. Oslo: Helsedirektoratet; 2012.
5. Tam VC, Knowles SR, Cornish PL, Fine N, Marchesano R, Etchells EE. Frequency, type and clinical importance of medication history errors at admission to hospital: a systematic review. *Canadian Medical Association Journal*. 2005;173(5):510-5.
6. Bjugn R, Brevig T. Kronikk-Sikker elektronisk utveksling av patologisvar. *Tidsskrift for den Norske Lægeforening*. 2012;132(20):2294.
7. Skaare-Fatland K, Lie R, Moen H, Jensvold K. Samstemming av legemiddellister. Stavanger Universitetssjukehus 2012.
8. Viktil KK, Blix HS, Moger TA, Reikvam A. Polypharmacy as commonly defined is an indicator of limited value in the assessment of drug-related problems. *British journal of clinical pharmacology*. 2006;63(2):187-95.
9. Expertgroep medicatieveiligheid: Harm-Wrestling. Een voorstel van de expertgroep medicatieveiligheid m.b.t concrete interventies die de extramurale medicatieveiligheid op korte termijn kunnen verbeteren. Den Haag: Ministerie van volksgezondheid, welzijn en sport, 2009.
10. Healthbase. Commentaren Medicatiebewaking 26 ed. Houten: Stichting Health Base; 2011.
11. Bakken MS, Granås AG, Ruths S, Ranhoff AH. STOPP. Den norske legeforening; 2010 [besøkt på 6. desember 2012]; <http://legeforeningen.no/fagmed/norsk-geriatrisk-forening/nyheter/2010/stopp/>.
12. Fick D, Semla T, Beizer J. American geriatrics society updated beers criteria for potentially inappropriate medication use in older adults. *J Am Geriatric Soc* 2012; 101111/j: 1532. 2012;5415.
13. Riechelmann R, Del Giglio A. Drug interactions in oncology: how common are they? *Annals of oncology*. 2009;20(12):1907-12.
14. Brosstad F. Arteriell og venøs tromboembolisme: Profylakse og behandling. Metodebok for profylakse og behandling av arteriell og venøs tromboembolisme ved Rikshospitalet. 2005.
15. Baxter K, Stockley IH. *Stockley's Drug Interactions*. 8 ed. London: Pharmaceutical Press; 2008.
16. Preparatomtale Jevtana. Statens Legemiddelverk; 2012 [besøkt på 11. november 2012]; http://www.legemiddelverket.no/custom/Preparatsok/prepSearch_80333.aspx?SearchID=31f0c28f-baac-4059-8b21-90374bb1265f.
17. McLeod HL. Clinically relevant drug-drug interactions in oncology. *British journal of clinical pharmacology*. 1998;45(6):539-44.
18. van Leeuwen R, Swart E, Boven E, Boom F, Schuitmaker M, Hugtenburg J. Potential drug interactions in cancer therapy: a prevalence study using an advanced screening method. *Annals of oncology*. 2011;22(10):2334-41.

19. Bremberg ER, Hising C, Nylén U, Ehrsson H, Eksborg S. An evaluation of pharmacist contribution to an oncology ward in a Swedish hospital. *Journal of Oncology Pharmacy Practice*. 2006;12(2):75-81.
20. Petersen P, Hansen S. The course of long-term toxicity in patients treated with cisplatin-based chemotherapy for non-seminomatous germ-cell cancer. *Annals of oncology*. 1999;10(12):1475-83.
21. Launay-Vacher V, Rey JB, Isnard-Bagnis C, Deray G, Daouphars M. Prevention of cisplatin nephrotoxicity: state of the art and recommendations from the European Society of Clinical Pharmacy Special Interest Group on Cancer Care. *Cancer chemotherapy and pharmacology*. 2008;61(6):903-9.
22. Christensen ML, Stewart CF, Crom WR. Evaluation of aminoglycoside disposition in patients previously treated with cisplatin. *Therapeutic drug monitoring*. 1989;11(6):631.
23. Ben-Arye E, Attias S, Tadmor T, Schiff E. Herbs in hemato-oncological care: an evidence-based review of data on efficacy, safety, and drug interactions. *Leukemia & lymphoma*. 2010;51(8):1414-23.
24. Golden EB, Lam PY, Kardosh A, Gaffney KJ, Cadenas E, Louie SG, et al. Green tea polyphenols block the anticancer effects of bortezomib and other boronic acid-based proteasome inhibitors. *Blood*. 2009;113(23):5927-37.
25. Shah JJ, Kuhn DJ, Orlowski RZ. Bortezomib and EGCG: no green tea for you? *Blood*. 2009;113(23):5695-6.
26. Liu FT, Agrawal SG, Movasaghi Z, Wyatt PB, Rehman IU, Gribben JG, et al. Dietary flavonoids inhibit the anticancer effects of the proteasome inhibitor bortezomib. *Blood*. 2008;112(9):3835-46.
27. USDA Database for the Flavonoid Content of Selected Foods.: USDA web site; [besøkt på 28. november 2012]; <http://www.nal.usda.gov/fnic/foodcomp/Data/Flav/flav.pdf>.
28. Medox, ren kraft til cellene. Sandnes: Medpalett AS; [besøkt på 28. november 2012]; <http://www.medox.no/helsepersonell/kliniske-studier/>.
29. Ørjasæter LO. Livgivende antocyaner. *Kjemi*. 2008(5):6-10.
30. Daouphars M, Barth J, Meier K. Developments in oral chemotherapy. *Hospital Pharmacy Europe*. 2012(062):42-5.
31. Aa E, Spigset O. Metotreksat doseres ofte feil. *Sykepleien*. 2011;99(11):66-7.
32. Nettekoven M. Apothekers voor het tuchtcollege; doseringsfout met melfalan. *Pharmaceutisch Weekblad*. 2010(16):16-9.
33. Scullin C, Scott MG, Hogg A, McElnay JC. An innovative approach to integrated medicines management. *Journal of evaluation in clinical practice*. 2007;13(5):781-8.
34. Burnett KM, Scott MG, Fleming GF, Clark CM, McElnay JC. Effects of an integrated medicines management program on medication appropriateness in hospitalized patients. *American Journal of Health-System Pharmacy*. 2009;66(9):854-9.
35. Scullin C, Hogg A, Luo R, Scott MG, McElnay JC. Integrated medicines management—can routine implementation improve quality? *Journal of evaluation in clinical practice*. 2011.
36. Bergkvist A, Midlöv P, Höglund P, Larsson L, Bondesson Å, Eriksson T. Improved quality in the hospital discharge summary reduces medication errors—LIMM: Landskrona Integrated Medicines Management. *European journal of clinical pharmacology*. 2009;65(10):1037-46.
37. Hellström LM, Bondesson Å, Höglund P, Midlöv P, Holmdahl L, Rickhag E, et al. Impact of the Lund Integrated Medicines Management (LIMM) model on medication appropriateness and drug-related hospital revisits. *European journal of clinical pharmacology*. 2011;67(7):741-52.

38. Bergkvist A, Midlöv P, Höglund P, Larsson L, Eriksson T. A multi-intervention approach on drug therapy can lead to a more appropriate drug use in the elderly. L IMM-Landskrona Integrated Medicines Management. Journal of evaluation in clinical practice. 2009;15(4):660-7.
39. Hellström L, Höglund P, Bondesson Å, Petersson G, Eriksson T. Clinical implementation of systematic medication reconciliation and review as part of the Lund Integrated Medicines Management model–impact on all-cause emergency department revisits. Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics. 2012(37):686-292.
40. Karapinar-Çarkit F, Borgsteede SD, Zoer J, Smit HJ, Egberts ACG, van den Bemt PMLA. Effect of medication reconciliation with and without patient counseling on the number of pharmaceutical interventions among patients discharged from the hospital. The Annals of pharmacotherapy. 2009;43(6):1001-10.
41. Rendering JA. Apoteker en WGBO. Den Haag: Sdu Uitgevers; 2005.
42. Hugenholtz N, Roelofs E, Schrama T. Van essentie naar perfectie; de logische route naar een landelijk EMD. Pharm Weekbl. 2008(31):16-9.
43. Vinks THAM, De Koning FHP, de Lange TM, Egberts TCG. Identification of potential drug-related problems in the elderly: the role of the community pharmacist. Pharmacy world & science. 2006;28(1):33-8.
44. Bulsink A, Boor SD, Imholz ALT, Brouwers JRBJ, Jansman FGA. Inventarisatie van potentieel geneesmiddelgerelateerde problemen bij oncologiepatiënten (ONCOMIND). PW Wetenschappelijk Platform. 2012;6(5):a1215.
45. Stavanger Universitetssjuehus. Opptak av legemiddelanamnese ved Helse Vest. Kvalitetssystem Helse Vest (EQS).
46. Viktil KK, Blix HS. The Impact of Clinical Pharmacists on Drug-Related Problems and Clinical Outcomes. Basic & clinical pharmacology & toxicology. 2008;102(3):275-80.
47. Ruths S, Viktil KK, Blix HS. Klassifisering av legemiddelrelaterte problemer. Tidsskrift for den Norske Laegeforening. 2007;127(23):3073-6.
48. Frøyland H, Viktil K. Fra Monolog Til Dialog, Legemiddelsamtalen i teori og praksis. Oslo: Diakonhjemmet Sykehusapotek; 2007.
49. Viktil KK, Blix HS, Moger TA, Reikvam A. Interview of patients by pharmacists contributes significantly to the identification of drug-related problems (DRPs). Pharmacoepidemiology and drug safety. 2006;15(9):667-74.
50. Mehran R, Nikolsky E. Contrast-induced nephropathy: definition, epidemiology, and patients at risk. Kidney International. 2006;69:S11-S5.
51. Legemiddelverket. Interaksjonsdatabase for norske klinikere. Emetra A/S; 2012 [besøkt på 18. november 2012]; <http://www.interaksjoner.no/>.
52. Lexi-Comp. Lexi-Interact. Hudson: Lexi-Comp Inc.; 2012 [besøkt på 18. november 2012]; <http://online.lexi.com/lco/action/interact>.
53. Apotekforeningen. APRIORI. Oslo: Apotekforeningen; 2008 [besøkt på 18. november 2012]; <http://www.apotek.no/fakta-og-tall/for-bransjen/apriori.aspx>.
54. Lam MSH, Ignoffo RJ. A guide to clinically relevant drug interactions in oncology. Journal of Oncology Pharmacy Practice. 2003;9(2-3):45-85.
55. Jansman FGA, Reyners AKL, van Roon EN, Smorenburg CH, Helgason HH, le Comte M, et al. Consensus-based evaluation of clinical significance and management of anticancer drug interactions. Clinical therapeutics. 2011;33(3):305-14.
56. Midgley R, Kerr DJ. Capecitabine: have we got the dose right? Nature Clinical Practice Oncology. 2008;6(1):17-24.
57. Legemiddelverket. Fest - Forskrivnings- og ekspedisjonsstøtte. 2012 [besøkt på 14. desember 2012]; http://www.legemiddelverket.no/templates/InterPage_82461.aspx.

58. Schiff GD, Klass D, Peterson J, Shah G, Bates DW. Linking laboratory and pharmacy: opportunities for reducing errors and improving care. *Archives of internal medicine*. 2003;163(8):893.
59. Massoud M, Armand J, Ribrag V. Procarbazine in haematology: an old drug with a new life? *European Journal of Cancer*. 2004;40(13):1924-7.
60. Maxwell MB. Reexamining the dietary restrictions with procarbazine (an MAOI). *Cancer nursing*. 1980;3(6):451.

Vedlegg

Vedlegg 1: Skjema legemiddelsamstemming

Vedlegg 2: Skjema leggemiddelgjennomgang

Kodenummer	Innl. d.d.	Utført d.d.	Brukt tid	
------------	------------	-------------	-----------	--

[illegible]

(*) Kilde: pasient (P), pårørende (PR), fastlege (F), Kommunehelsetjeneste (KHT), Multidose (M), Farmapro (FP), journal/EPJ (J)

(#) Ind = Indikasjon; EL = etterlevelse

[illegible]

Tar du noen andre LM? ☐ smerte ☐ hjerte ☐ mage ☐ diabetes ☐ skjelett ☐ søvn/uro ☐ nedstemthet ☐ allergi ☐ øye/øre/nese/dråper spray ☐
 inhalasjonslm ☐ injeksjoner ☐ krem/plaster ☐ stikkpiller/vagitorier ☐ prevensjonslm ☐ prostata/potens ☐ annet ☐ naturlm/helsekost/urteprep ☐ lm som
 tas per uke/mnd/år avsluttet lm i forbindelse med innleggelse **Håndteringsproblem** ? ☐ svelge; knuse/dele/åpne ☐ få lm ut av pakningen ☐ inhalere ☐
 etterlevelse (huske å ta lm) **Bivirkninger/allergier?**

Legemiddelgjennomgang - ABK

Bakgrunnsinformasjon

Kodenummer		Brukt tid:	
Innleggelsesårsak			Boform
Medisinsk historikk		Relevant Lmhistorie	
År	Diagnose	Cave Omsorgsinfo / annet <input type="checkbox"/> har kateter / bleie / sonde <input type="checkbox"/> nedsatt hørsel/syn, røyk, alkohol <input type="checkbox"/> matvarer: grønn te, grapefrukt, melk,	

Sykehusforløp

Dato	Journaltekst / Info fra previsit

[illegible]

Måleverd/dato						
Blodtr (mm Hg)						
Puls (bpm)						
Temp (°C)						
Vekt (kg)						
h_____ cm / A (m ²)						

[illegible]

Potensielle og reelle LRP	Forslag til tiltak	Resultat
<p>1. Legemiddelvalg (A. beh for tillegg B. unødvn lm C. uhensiktsm valg)</p>		
<p>2. Dosering (A. for høy B. for lav C. ikke øk tidsp. D. ikke øk form.</p>		

Potensielle og reelle LRP	Forslag til tiltak	Resultat
3. Bivirkning (+ evt grad)		
4. Interaksjon		
5. Avv Imbruk (A. adm av helsep B. adm av pasient)		
6. Annet (A. monitorering B. føring C. annet)		
Forlikelighet /Blandbarhet		